

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 81106511.9

(22) Anmeldetag: 21.08.81

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 471/04**

C 07 D 215/56, A 61 K 31/44
A 61 K 31/445, A 61 K 31/47
A 61 K 31/495, A 61 K 31/535
/(C07D471/04, 221/00, 221/00)

(30) Priorität: 03.09.80 DE 3033157

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.04.82 Patentblatt 82/15

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: **BAYER AG**
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)

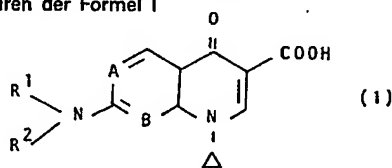
(72) Erfinder: **Grohe, Klaus, Dr.**
Am Wasserturm 10
D-5068 Odenthal(DE)

(72) Erfinder: **Zeller, Hans-Joachim, Dr.**
Windrather Strasse 188
D-5620 Velbert 15(DE)

(72) Erfinder: **Metzger, Karl Georg, Dr.**
Pahlkestrasse 15
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(54) **7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydronaphthyridin(-chinolin)-3-carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die sie enthalten.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue 7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin(-chinolin)-3-carbonsäuren der Formel I



in welcher A, B, R¹ und R² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende Arzneimittel, insbesondere antibakterielle Mittel, sowie Futterzusatzmittel.

EP 0 049 355 A1

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen Si/Kü-c

BEZEICHNUNG GEÄNDERT

siehe Titelseite

7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel

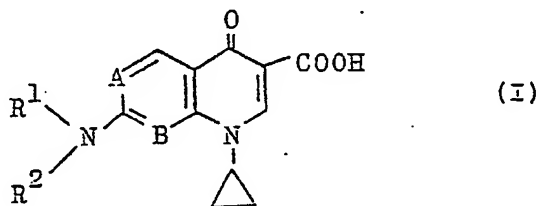
Die vorliegende Erfindung betrifft neue 7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende Arzneimittel, insbesondere antibakterielle Mittel, sowie Futterzusatzmittel.

5

Es ist bereits bekannt geworden, daß 7-Amino-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäuren antibakterielle Eigenschaften besitzen [Eur. J. Med. Chem. 12, 541-547 (1977)]7.

10

Es wurde nun gefunden, daß die neuen 7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäuren der Formel I



in welcher

- 5 A Stickstoff oder CR^3 sein kann, wobei R^3 Wasserstoff, Nitro, Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, oder eine Nitril- Carbonamid, Carboxyl- oder Estergruppe sein kann und
- B Stickstoff oder C-H darstellt und A und B nicht gleichzeitig Stickstoff sein können sowie
- 10 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit 1 - 12 Kohlenstoffatomen stehen, der gegebenenfalls durch Hydroxylgruppen, Alkoxy-, Alkylmercapto- oder Dialkylamino-gruppen mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylrest, die Nitril-, Alkoxycarbonyl-gruppe mit
- 15 1 - 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil sowie einen Aryl- oder Hetaryl-rest substituiert sein kann, ferner Cycloalkyl mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und weiterhin gemeinsam mit dem Stickstoffatom, das sie substituieren und gegebenenfalls einem
- 20 Heteroatom wie z.B. Sauerstoff, Schwefel oder NR^4 einen 3 - 7-gliedrigen Ring bilden, der ein- oder mehrfach durch Alkyl- oder Alkenylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxyl-, Alkoxy- und Alkylmercaptogruppen mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, eine
- 25 Alkoxycarbonylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, die Nitrilgruppe sowie einen Arylrest substituiert sein kann und ferner eine Doppelbindung besitzen kann und
- 30 R^4 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 - 6

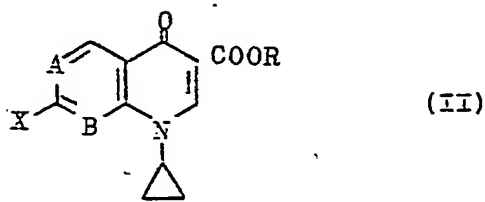
- Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxyl, Alkoxy-, Alkylmercapto- und Dialkylaminogruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen für einen Alkylrest, die Alkoxycarbonylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen
- 5 im Alkoholteil substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Arylrest substituierte Aralkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil, sowie eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe oder ein heterocyclischer
- 10 Rest wie beispielsweise einen Pyridin-, Pyrimidin-, Thiazol- oder Benzthiazolkern darstellt, ferner eine gegebenenfalls durch einen Arylrest substituierte Alkoxycarbonylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, ein Alkanoylrest mit 1 - 6
- 15 Kohlenstoffatomen, ein Aroylrest, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl- oder Aryl-(thio)carbamoylest, ein Alkyl- oder Arylsulfonylrest sowie ein gegebenenfalls substituierter Aminosulfonylrest bedeutet,
- 20 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze eine den bekannten Chinolon- und Azachinoloncarbonsäuren überlegene antibakterielle Wirkung aufweisen.

Die oben genannten Arylreste, vorzugsweise der Phenyl- oder Naphthylrest, können durch Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor und/oder Brom, Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, die Aryloxy-, Arylmercapto- sowie eine Trifluormethyl-,

25

Nitro-, Nitril- oder Carbonestergruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen in Alkoholteil ein- oder mehrfach substituiert sein.

- Weiterhin wurde gefunden, daß man 7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin -3-carbonsäuren der Formel I erhält, wenn man Chinoloncarbonsäuren der Formel II (R = H)



in welcher

- 10 A und B die oben angegebene Bedeutung haben und X für ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen steht, mit Aminen der Formel II



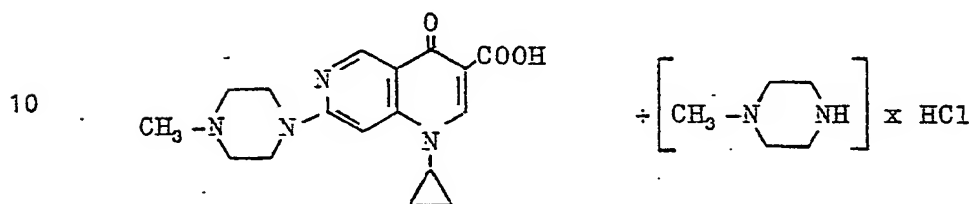
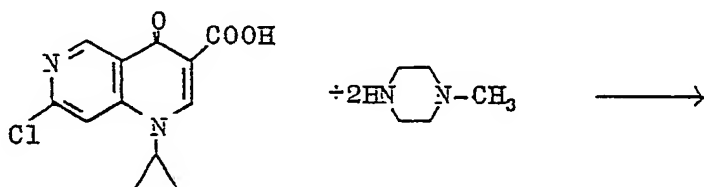
- 15 in welcher

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt. Ferner kann man 7-Halogen-naphthyridin -3-carbon-säure-ester II (R = Alkyl) mit III, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebinders, wie z.B. Triethylamin

- 5 -

oder Pyridin, umsetzten und anschließend die erhaltene 7-Amino-naphthyridin-3-carbonsäureester alkalisch zu I verseifen.

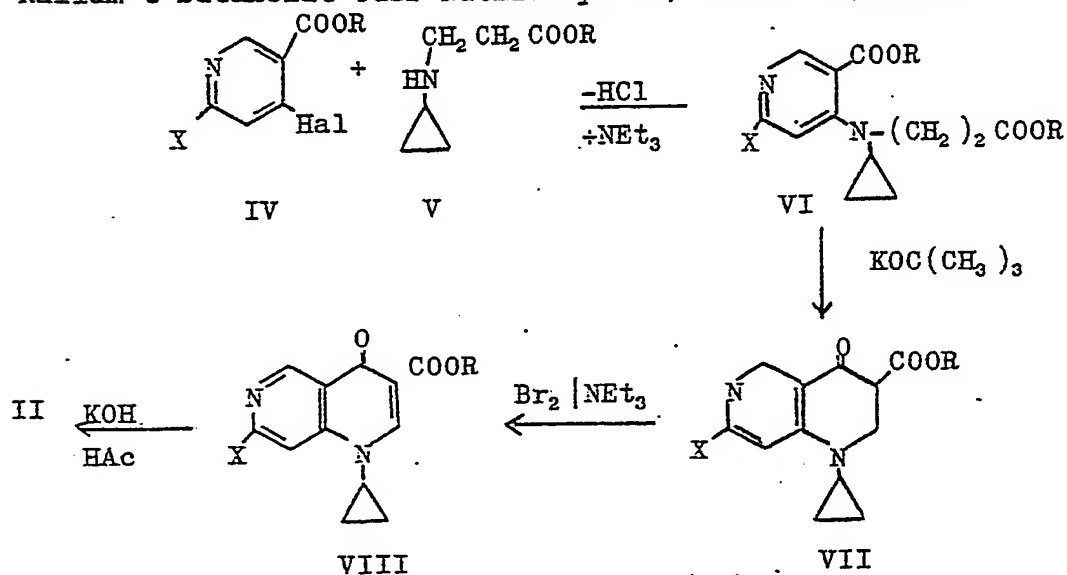
5 Verwendet man bei der Umsetzung von II mit III beispielsweise 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure und N-Methylpiperazin als Reaktanten, so kann der Reaktionsverlauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die Ausgangsverbindungen II können auf folgende Weise hergestellt werden:

Man geht beispielsweise von in 6-Stellung durch X substituierten 4-Halogen-pyridin-3-carbonsäureestern der Formel IV aus, die mit β-Cyclopropylamino-propion-
 15 säureestern der Formel V, bevorzugt Methyl- oder Ethylester, die durch Umsetzung von entsprechenden

- Acrylsäureestern mit Cyclopropylamin leicht zugänglich sind, weitgehend selektiv unter Austausch des 4-ständigen Halogenatoms gegen den Aminrest zu den Monosubstitutionsprodukten der Formel VI um. Letztere gehen in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. Kalium-t-butanolat oder Natriumhydrid, durch Dieckmann-



- Cyclisierung in die Tetrahydro-naphthyridin-3-carbonsäure-
 10 ester der Formel VII über. Mit Brom oder Sulfuryl-
 chlorid und Triethylamin oder Pyridin als Dehydrohalo-
 genierungsmittel erhält man aus VII die Carbonester
 der Formel VIII, die mit Alkali zu den Carbonsäuren der
 Formel II (R = H, A = N, B = CH) verseift werden können.

- 15 Als Verdünnungsmittel für die Reaktion II → I kommen
 vorzugsweise Äthanol, Dioxan, Toluol, DMF und Dimethyl-
 sulfoxid in Frage. Als Säurebinder können vorzugsweise
 Alkylcarbonate, Alkalihydroxide, oder tert. organische

- 7 -

Basen wie z.B. Triethylamin, Pyridin u.s.w. dienen.

Die Reaktionstemperaturen kann man in einem größerem Bereich variieren. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20° und etwa 180°C, vorzugsweise zwischen 60°
5 und 140°C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck, insbesondere bei gasförmigen und niedrig siedenden Aminen der Formel III durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1
10 und etwa 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Bei der Durchführung des Verfahrens setzt man auf 1 Mol Carbonsäure 1 - 5 Mol Amin, vorzugsweise 2 - 3 Mol Amin ein.

Als neue antibakterielle Wirkstoffe seien im einzelnen
15 genannt:

7-Methylamino-, 7-Benzylamino-, 7-Pyrrolidino-,
7-Morpholino-, 7-Piperidino-, 7-Piperazino-, 7-(4-Methylpiperazino)-, 7-(4-Benzylpiperazino)-, 7-(4-
20 (4-8-Hydroxyethylpiperazino)-, 7-(4- γ -Hydroxy-propylpiperazino)-, 7-(4-Formylpiperazino)-, 7-(4-Hydroxypiperidino)-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure und pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze oder Alkalisalze dieser Verbindungen.

Beispiel 1

7-(4-Methylpiperazino)-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure (I, $R^1R^2N = 4\text{-Methylpiperazino}$, $A=N$, $B=CH$).

- 5 Eine Suspension von 2,64 g 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure und 2,5 g N-Methylpiperazin in 30 ml Äthanol wird 16 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man destilliert das Verdünnungsmittel im Vakuum ab, löst den Rückstand
10 in 30 ml 1 N NaOH, filtriert und säuert mit 10 %iger Salzsäure an. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser und Äthanol gewaschen. Die Umkristallisation kann aus N-Dimethylformamid/Äthanol erfolgen. Man erhält 3,1 g (94 % der theoretischen Ausbeute) 7-(4-Methylpiperazino)-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure vom Schmelzpunkt 326°C
15 (Zers.) (Hydrochlorid).

Beispiele 2 bis 10

- Analog der Arbeitsweise im Beispiel 1 wurden die
20 Carbonsäuren der Beispiele 2 bis 10 erhalten. Sie sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Die Bezifferung der Reste R^1 und R^2 beziehen sich auf die Formel I der Beschreibung.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	A	B	R ¹	R ²	Zersp. (°C)
2	N	CH	$-(CH_2)_2 \overset{H}{N} (CH_2)_2 -$		322 (Hydrochlorid)
3	N	CH	$-(CH_2)_2 O (CH_2)_2 -$		286
4	N	CH	$-(CH_2)_2 CH_2 (CH_2)_2 -$		297
5	N	CH	$-CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 -$		550
6	N	CH	$-(CH_2)_2 \overset{\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}}{\underset{ }{N}} (CH_2)_2 -$		305 (Hydrochlorid)
7	N	CH	$-(CH_2)_2 \overset{(CH_2)_3 \text{OH}}{\underset{ }{N}} (CH_2)_2 -$		306 (Hydrochlorid)
8	N	CH	$-(CH_2)_2 \overset{\text{CHO}}{\underset{ }{N}} (CH_2)_2 -$		500
9	N	CH	$-CH_2 - \overset{\text{OH}}{\underset{ }{CH}} - (CH_2)_3 -$		502
10	N	CH	$-(CH_2)_2 \overset{\text{OH}}{\underset{ }{CH}} (CH_2)_2 -$		279

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	A	B	R ¹	R ²	Zersp. (°C)
11	CF	CH	$-(CH_2)_2$	$\overset{H}{N}(CH_2)_2-$	256 306 (Hydrochlorid)
12	CH	N	$-(CH_2)_2$	$\overset{CH_3}{N}(CH_2)_2-$	279
13	CH	N	$-(CH_2)_2$	$\overset{H}{N}(CH_2)_2-$	277
14	CF	CH	$-(CH_2)_2$	$\overset{CH_3}{N}(CH_2)_2-$	249
15	CF	CH	$-(CH_2)_4-$		323
16	C-CN	N	$-(CH_2)_2$	$\overset{H}{N}(CH_2)_2-$	335 (Hydrochlorid)
17	C-CN	N	$-(CH_2)_2$	$\overset{CH_3}{N}(CH_2)_2-$	295 (Hydrochlorid)
18	C-CN	N	$-(CH_2)_4-$		290
19	CF	CH	$-(CH_2)_2$	$\overset{C_2H_5}{N}(CH_2)_2-$	306 (Hydrojodid)

Die als Ausgangsmaterial verwendete 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure kann in einer mehrstufigen Reaktionsfolge z.B. ausgehend vom bekannten 4,6-Dichlor-nicotinsäuremethylester (Recueil Trav. chim. Pays-bas. 69, 687 (1950) hergestellt werden.

1) 6-Chlor-4-(N-2-methoxycarbonylethyl-N-cyclopropyl-amino-pyridin-3-carbonsäuremethylester (VI, R = Methyl, X = Chlor).

10 Eine Lösung von 41,2 g 4,6-Dichlor-pyridin-3-carbonsäuremethylester in 150 ml Toluol wird unter Eiskühlung und Rühren in rascher Tropfenfolge mit einem Gemisch von 28,6 g 8-Cyclopropylamino-propionsäuremethylester und 21 g Triethylamin bei 10 - 20°C
15 versetzt. Man entfernt das Eisbad, rührt 1/2 Stunde bei Raumtemperatur und erhitzt 6 Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Die erhaltene Suspension wäscht man mit Wasser, trocknet mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Es werden 59 g
20 der Titelverbindung als braunes Öl erhalten.

Der als Reaktant verwendete 8-Cyclopropylaminopropionsäuremethylester wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer auf -60°C bis -70°C gekühlten Lösung von 57 g Cyclopropylamin in 150 ml Äthanol tropft
25 man in ca. 3 Stunden 86 g auf -60°C gekühlten, frisch destillierten Acrylsäuremethylester. Dann läßt man über Nacht langsam auf Raumtemperatur

kommen, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und fraktioniert anschließend. Bei 84 - 86°C/22 Torr gehen 95 g β -Cyclopropylamino-propionsäuremethylester über.

- 5 2) 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,2,3, 4-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (VII, R = Methyl, X = Chlor).

10 59 g roher 6-Chlor-4-(N-2-methoxycarbonylethyl-N-cyclopropyl)-amino-pyridin-3-carbonsäuremethylester werden in 240 ml wasserfreiem Toluol gelöst und unter Rühren rasch mit 23 g Kalium-t-butanolat versetzt. Man läßt über Nacht stehen, gibt 20 g Eisessig und 100 ml Wasser zu, trennt die Phasen, wäscht die Toluollösung nochmals mit Wasser, trocknet
15 mit Na_2SO_4 und zieht das Toluol im Vakuum ab. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Methanol 18 g Carbonester vom Schmelzpunkt 155 - 157°C.

- 20 3) 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (VIII, R = Methyl, X = Chlor).

25 9,8 g des nach 2) hergestellten Tetrahydro-naphthyridin-3-carbonsäuremethylesters wurden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung bei 10 - 15°C rasch tropfenweise mit einer Lösung von 5,9 g Brom in 40 ml CH_2Cl_2 versetzt. Dann wird noch 10 Minuten bei $\sim 10^\circ\text{C}$ gerührt, mit 8 g

5 Triethylamin versetzt und das Eisbad entfernt. Man
rührt 3 Stunden nach, wäscht zweimal mit Wasser,
trocknet mit Na_2SO_4 , destilliert das Lösungsmittel
im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus
DMF/Äthanol um. Man erhält 8,8 g 7-Chlor-1-cyclo-
propyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbon-
säuremethylester vom Schmelzpunkt $272^\circ - 274^\circ\text{C}$
(Zers.).

10 4) 7-Chlor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthy-
ridin-3-carbonsäure (II, R = H, A = N, B = CH,
X = Chlor).

15 27,85 g des nach 3) hergestellten Esters werden mit
einer Lösung von 5,7 g Ätzkali in 300 ml Wasser
versetzt. Unter Rühren erhitzt man 30 Minuten auf
85 - 95°C , filtriert die erhaltene Lösung bei
Raumtemperatur und säuert mit Eisessig an. Der
Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen
und im Vakuumtrockenschrank über Calciumchlorid
getrocknet. Man erhält 20 g reine 7-Chlor-1-cyclo-
20 propyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-car-
bonsäure vom Schmelzpunkt $226 - 227^\circ\text{C}$.

Es wurde weiterhin gefunden, daß die erfindungsgemäßen
Verbindungen hervorragende antimikrobielle Eigenschaften
besitzen.

25 Insbesondere sind sie breit bakteriostatisch und
bakterizid wirksam gegen grampositive Bakterien, wie

Staphylokokken und Streptokokken, und gramnegative Bakterien wie Escherichia, Proteus, Providencia, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella und Pseudomonas. Die Aufzählung empfindlicher Bakterien ist beispielhaft
5 und keineswegs einschränkend zu sehen. Die verbesserte antibakterielle Wirkung der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen wird besonders deutlich an dem Beispiel 1, das sich im Vergleich zu 2-Piperazino-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d] pyrimidin-6-carbonsäure
10 ("Pipemidin Säure") oder der bekannten 1-Ethyl-7-methyl-4-naphthyridon-(1,8)-3-carbonsäure ["Nalidixinsäure"; Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel, Band 2: Chemotherapeutika, Verlag Chemie 1968, Seite 1568] in vitro und in vivo bei Staphylokokken, Escherichia coli, Proteus,
15 Klebsiella, Pseudomonas usw. als weit überlegen erwies.

Die verbesserte breite antibakterielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht ihren Einsatz als Wirkstoffe sowohl in der Human- als auch in der
20 Veterinärmedizin, wobei sie sowohl zur Verhütung als auch zur Behandlung von systemischen oder lokalen bakteriellen Infektionen insbesondere der Harnwege verwendet werden können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin auch als Futterzusatzmittel

zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterauswertung in der Tierhaltung, insbesondere bei der Haltung von Mastvieh, verwendet werden. Die Applikation der Wirkstoffe erfolgt dann vorzugsweise
5 über das Futter und/oder das Trinkwasser.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Mittel, die die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Hierzu gehören beispielsweise Futtermittelkonzentrate für die Tierhaltung, die in üblicher Weise neben den
10 Wirkstoffen auch Vitamine und/oder Mineralsalze enthalten können oder pharmazeutische Zubereitungen.

Die Erfindung betrifft bevorzugt antibakteriell wirksame Mittel, die Verbindungen der Formel I enthalten. Die Erfindung betrifft besonders bevorzugt solche
15 antibakteriell wirksamen Mittel, die Verbindungen der Formel I oder deren Alkali- oder Erdalkalisalze enthalten.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten neben den neuen erfindungsgemäßen Verbindungen
20 in üblicher Weise nicht toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe. Solche pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe sind beispielsweise Füll- und Streckmittel, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Lösungsverzögerer, Resorptionsbeschleuniger, Netzmittel, Adsorptionsmittel
25 oder Gleitmittel, die feste, halbfeste oder flüssige Konsistenz haben können. Solche pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe sind dem Fachmann bekannt.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Die Herstellung dieser Zubereitungen geschieht nach bekannten Methoden in üblicher Weise, beispielsweise durch Mischen des neuen erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit den üblichen Träger- und Zusatzstoffen. Der Wirkstoff soll in den aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die Bereitstellung neuer Bakterizide zur Bekämpfung von Bakterien, die gegen bekannte Bakterizide resistent sind, ist eine Bereicherung des Standes der Technik.

Minimale Hemmkonzentrationen mg/ml im Agarverdünnungstest^{x)}

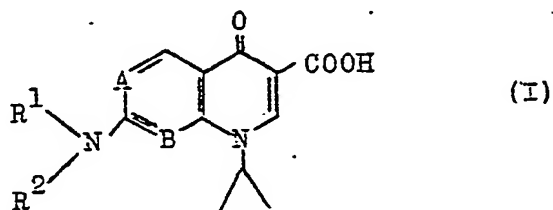
Verbindungen von

	Beispiel 1	Beispiel 11	Pipemidinsäure	Nalidixinsäure
Escherichia coli				
T 7	0,25	≤ 0,015	2	1
455/7	128	1,0	128	> 256
103/400	0,25		1	2
Salmonella 683	0,5		2	4
Klebsiella 63	1		2	4
Pseudomonas 7167	8	0,5	16	64
Proteus 8228	2		4	8

x) Denley-Multipoint-Inokulationsverfahren

Patentansprüche

1. 7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel I

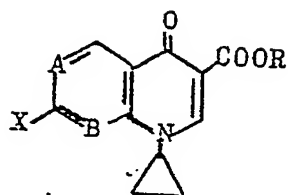


- 5 in welcher
- A Stickstoff oder CR³ sein kann, wobei R³ Wasserstoff, Nitro, Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, oder eine Nitril- Carbonamid, Carboxyl- oder Estergruppe sein kann und
- 10 B Stickstoff oder C-H darstellt und A und B nicht gleichzeitig Stickstoff sein können sowie
- R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyrest mit 1 - 12
- 15 Kohlenstoffatomen stehen, der gegebenenfalls durch Hydroxylgruppen, Alkoxy-, Alkylmercapto- oder Dialkylamino-gruppen mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylrest, die Nitril-, Alkoxy-carbonyl-gruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen im
- 20 Alkoholteil sowie einen Aryl- oder Hetaryl-rest

- 5 substituiert sein kann, ferner Cycloalkyl mit
3 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und weiterhin
gemeinsam mit dem Stickstoffatom, das sie sub-
stituieren und gegebenenfalls einem Heteroatom
wie z.B. Sauerstoff, Schwefel oder NR^4 einen
3 - 7-gliedrigen Ring bilden, der ein- oder
mehrfach durch Alkyl- oder Alkenylgruppen mit
1 - 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxyl-, Alkoxy-
und Alkylmercaptogruppen mit 1 - 3 Kohlenstoff-
10 atomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 - 4
Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, die Nitril-
gruppe sowie einen Arylrest substituiert sein
kann und ferner eine Doppelbindung besitzen
kann und
- 15 R^4 Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte
Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit 1 - 6
Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch
Hydroxyl, Alkoxy-, Alkylmercapto- und Dialkyl-
aminogruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen für
20 einen Alkylrest, die Alkoxy-carbonylgruppe mit
1 - 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil sub-
stituiert sein kann, eine gegebenenfalls im
Arylrest substituierte Aralkylgruppe mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil,
25 sowie eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-
oder Naphthylgruppe oder ein heterocyclischer
Rest wie beispielsweise einen Pyridin-, Pyri-
midin-, Thiazol- oder Benzthiazolkern darstellt,
ferner eine gegebenenfalls durch einen Arylrest

- 5 substituierte Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholteil, ein Alkanoyl-rest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen, ein Aroylrest, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl- oder Aryl-(thio)carbamoylrest, ein Alkyl- oder Aryl-sulfonylrest sowie ein gegebenenfalls sub-stitulierter Aminosulfonylrest bedeutet, und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze.
- 10 2. 6-Fluor-7-piperazino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure.
3. 7-(4-Methylpiperazino)-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäure.
4. 7-Piperazino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäure.
- 15 5. 7-(4-Hydroxyethylpiperazino)-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäure.
6. 7-(4-Formylpiperazino)-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäure.
- 20 7. Verfahren zur Herstellung von 7-Amino-1-cyclo-propyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbon-säuren der allgemeinen Formel I in Anspruch 1, da-durch gekennzeichnet, daß man
- (a) Naphthyridon-3-carbonsäuren der allgemeinen

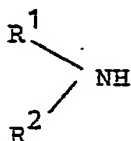
Formel II (R=H)



(II)

in welcher

A und B die oben angegebene Bedeutung haben und
 5 X für ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonylgruppe
 mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen steht, mit Aminen
 der allgemeinen Formel III



(III)

in welcher

10 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
 umgesetzt, oder

(b) 7-Halogen-naphthyridon-3-carbonsäureester der
 allgemeinen Formel II (R=Alkyl) mit Aminen
 der allgemeinen Formel III gegebenenfalls in
 15 Gegenwart eines Säurebinders, wie z.B. Tri-
 ethylamin oder Pyridin, umgesetzt und an-
 schließend die erhaltenen 7-Amino-naphthyridin-
 3-carbonsäureester alkalisch verseift.

8. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt
 20 an 7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-
 naphthyridin-3-carbonsäuren gemäß Anspruch 1.

9. Verfahren zur Herstellung von antibakteriellen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man 7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäuren gemäß Anspruch 1 mit inerten, nicht-toxischen pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.
- 5
10. Verfahren zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man 7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyridin-3-carbonsäuren gemäß Anspruch 1 Menschen oder Tieren appliziert, die an bakteriellen Erkrankungen erkrankt sind.
- 10

0049355

Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 81106511.9

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 1)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>DE - A1 - 2 840 910 (LABORATOIRE ROGER BELLON)</u> * Ansprüche 1,23,32 * --	1,7,8	C 07 D 471/04 C 07 D 215/56 A 61 K 31/44 A 61 K 31/445 A 61 K 31/47 A 61 K 31/495 A 61 K 31/535//
	<u>EP - A1 - 0 004 279 (BAYER)</u> * Zusammenfassung; Seite 6, Zeilen 3-13 * ----	1,7-9	(C 07 D 471/04 C 07 D 221/00 C 07 D 221/00)
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 1)
			C 07 D 471/00 C 07 D 215/00 A 61 K 31/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-9 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 10 Nicht recherchierte Patentansprüche: 10</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers Artikel 52(4) EPÜ</p>			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Recherchenort	Wien	Datum der Recherche	Prüfer
		30-11-1981	ONDER